

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 10/616,605
Applicant : Pan et al.
Filed : July 10, 2003
For: LAETISPICINE AND LAETISPICINE ANALOGUES, METHODS OF USE AND PREPARATION
Group Art Unit : 1625
Examiner : Bernard Dentz
Agent Docket No. : 10420031-1
Customer No. : 40079

Confirmation No. 1582

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to:

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

On April 2, 2004.

Typed or printed name of person signing this certificate
Yuan Qing Jiang

Signature:

Box Non-Fee Amendment
Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Submission of Certified Copy of Priority Document

Sir:

The enclosed Certified Copy of Chinese Priority Document is filed to comply with the Office Action Summary mailed on February 25, 2004, regarding the requirement of Foreign Priority Document under **35 USC 119**.

Respectfully Submitted,

Yuan Qing Jiang
Registration Number 53074
Agent for Applicants
Customer No. 40079

P.O. Box 61214
Palo Alto, CA 94306
Telephone: (650) 493-7277

Date: April 2, 2004

Enclosure: Certified Copy of Chinese Patent Application

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 07 12

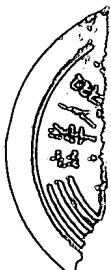
申 请 号： 02 1 36003.0

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 大叶蒟素及其同系物，和在制备药物组合物中的应用

发明人或设计人： 潘胜利； 钱伏刚； 解静； 王峻； 邵衣慈

申 请 人： 复旦大学； 上海医药工业研究院



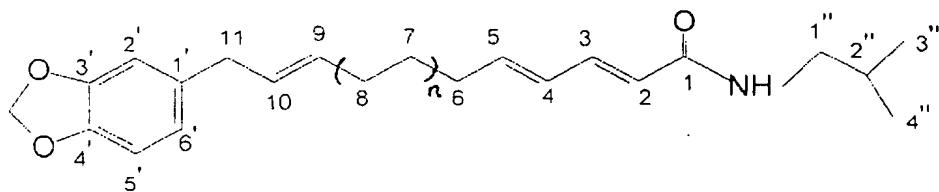
中华人民共和国
国家知识产权局局长

王秉川

2003 年 8 月 19 日

权利要求书

- 1、一种酰胺类化合物大叶蒟素及其同系物，其特征在于具有式(1)的结构。



(1)

其中 $n=0-4$,

$n=1$ 为大叶蒟素,

- 2、根据权利要求 1 所述的酰胺类化合物大叶蒟素及其同系物，其特征在于 $n=0, 2, 3$ 和 4 时为大叶蒟素同系物。
- 3、酰胺类化合物大叶蒟素及其同系物在制备治疗抑郁症药物中的应用。
- 4、酰胺类化合物大叶蒟素及其同系物在制备治疗精神障碍药物中的应用。
- 5、酰胺类化合物大叶蒟素及其同系物在制备治疗早老性痴呆药物中的应用。

说明书

大叶蒟素及其同系物，和在制备药物组合物中的应用

技术领域

本发明属中药制药领域，涉及一种从植物大叶蒟中分离到的酰胺类化合物，和在制备药物组合物中的应用。

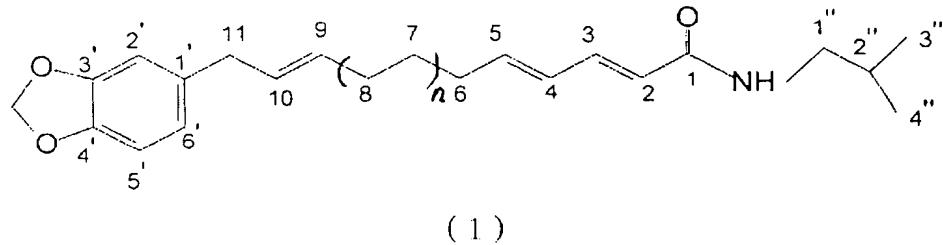
背景技术

当今世界危害人类健康的 5 大疾病之一的抑郁症、精神障碍及因此导致的早老性痴呆（阿尔茨海默病），已经给人类社会带来沉重的负担。中国卫生部证实，精神障碍在我国疾病总负担的排名中居首位，已超过了心脑血管、呼吸系统及恶性肿瘤等疾患。

近年来风靡于欧美及日本等国的新型天然保健药品卡瓦卡瓦 (Kavakava)，已作为主要用药临床治疗放松紧张情绪、镇静及抗抑郁等。其植物来源为生长于南太平洋岛国的卡瓦胡椒 (Piper methysticum Forst)。据报道卡瓦卡瓦在临床治疗中还有不尽人意之处，另有报道在我国天然药物中发掘抗抑郁和治疗精神障碍性疾病的药物已形成研究热点。有研究发现从中药大叶蒟中醇提取乙酸乙酯萃取之抽提物具镇痛、镇静和抗抑郁作用。

发明内容

本发明的目的是提供式 (1) 的酰胺类新化合物大叶蒟素及其同系物。



其中 $n=0-4$ ，

n=1 为大叶蒟素，

n=0, 2, 3 和 4 为大叶蒟素同系物。

本发明可从植物大叶蒟 (*Piper laetispicum* C. DC) 中, 按常规方法分离到, 命名为大叶蒟素(laetispicine)。

本发明酰胺类新化合物大叶蒟素具抗抑郁作用, 其抗抑郁强度约为氟西汀的 5 倍。

本发明酰胺类新化合物大叶蒟素其:

化学名: N-isobutyl-11-(3, 4-methylendioxyphenyl)-2E, 4E, 9E-undecatrienamide;

分子式: $C_{22}H_{29}NO_3$, 无色针晶, $mp 93\text{--}94^\circ C$, HRMS 355.1257, MS m/z (R. Int.) : 355 (M+, 8.44), 240 (22.36), 220 (100), 135 (83.90), 121 (32.16), 107 (22.67), 91 (30.11), 79 (38.49), 67 (20.91)。 λ_{max} MeOH nm (lg ε) : 189 (4.39), 205.5 (4.51), 259.5 (4.57)。表 1 为本发明氢、碳核磁共振数据 (^1H NMR (400MHz, acetone-d6) 和 ^{13}C NMR (100MHz, acetone-d6))。

本发明经动物实验结果证实, 对小鼠有明显的抗抑郁作用和镇静、镇痛作用。表 2 为本发明对小鼠强迫游泳法抗抑郁作用的结果。

表 2

药物名称	剂量	不动时间 X ± SE
Control		190.89 ± 5.39
Compound B	50mg/kg	156.67 ± 7.36
Compound C	50mg/kg	158.63 ± 8.29
Laetispicine	50mg/kg	17.67 ± 5.33
Laetispicine	20mg/kg	50.11 ± 12.69
Laetispicine	10mg/kg	131.0 ± 8.86
Laetispicine	5mg/kg	158.78 ± 5.13
Fluoxetine	50mg/kg	113.44 ± 10.10

差异有显著意义。

表中 Compound B 和 Compound C 为同类对照药物, Fluoxetine 为阳性对照药物。

表 1.

C	¹³ CNMR (δ ppm)	¹ HNMR (δ ppm)	Multiplicity (J in Hz)	COSY (¹ H— ¹ H)
1	166.38			
2	124.47	5.96	d (15.2)	H-3, H-4
3	140.45	7.10	dd (15.2, 10.8)	H-2, H-4
4	130.01	6.18	dd (15.2, 10.6)	H-3, H-5
5	141.95	6.06	dt (14.8, 6.8)	H-4, H-6
6	32.99	2.17	br quartet	H-7, H-5
7	29.50	1.52	m	H-6, H-8
8	32.64	2.06	m	H-7, H-9
9	131.91	5.54	m	H-8, H-11
10	130.80	5.54	m	H-8, H-11
11	39.32	3.25	d (5.2)	H-10, H-2 , H-6
1	135.82			
2	108.89	6.69		0-CH ₂ -O
3	148.72			
4	146.83		m	
5	109.70	6.74		H-6 , 0-CH ₂ -O
6	122.05	6.64		H-5 , H-2 , H-11
1"	47.45	3.08	t (6.6)	H-2" , NH
2"	29.22	1.78	7 line multiplet (6.4)	H-3" , H-4" , H-1"
3" , 4"	20.56	0.9	d (6.8)	H-2"
0-CH ₂ -O	101.78	5.94	s	H-5 , H-2
NH		7.1	br	H-1"

本发明大叶蒟素及其同系物可作为药物活性成分制成胶囊、片剂、注射剂、口服液、缓释剂等制剂。

附图说明

图 1 是本发明对小鼠强迫游泳法抗抑郁作用的结果,

其中 1 是阴性对照，
2、3 是同类药物对照，
4、5、6、7 是本发明大叶蒟素，
8 是阳性药物对照。

说 明 书 附 图

图 1

